

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 janvier 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/005220 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **C07B 57/00**

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002086

(22) Date de dépôt international : 4 juillet 2003 (04.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02/08516 5 juillet 2002 (05.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **PPG-SIPSY** [FR/FR]; Z.I. La Croix Cadeau, BP 79, F-49242 Avrillé (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **ROUS-SIASSE, Sonla** [FR/FR]; Chemin de la Petite Armoirie, F-49000 Angers (FR). **FREIN, Stéphane** [FR/FR]; La Chauvetterie, F-49190 Saint-Aubin-de-Luigne (FR). **BURGOS, Alain** [FR/FR]; 9, rue Paul Gauguin, F-49130 Les Ponts de Cé (FR). **BERTRAND, Blandine** [FR/FR]; Le Basclot, Angrie, F-49440 Cande (FR). **CLEMENTZ, Myriam** [FR/FR]; 6, place du Port Cigogne, F-49400 Saumur (FR). **TOTAL, Aline** [FR/FR]; 16, rue des Rafoux, F-49240 Avrillé (FR).

(74) Mandataires : **BREESE, Pierre** etc.; Breesé-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

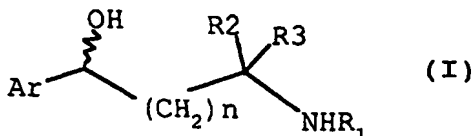
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR ASYMMETRIC RESOLUTION OF A RACEMIC USING DIPROGULIC ACID AND USE OF SAID ACID AS ASYMMETRIC RESOLUTION AGENT

(54) Titre : PROCEDE DE RESOLUTION ASYMETRIQUE D'UN RACEMIQUE FAISANT INTERVENIR L'ACIDE DIPROGULIQUE ET UTILISATION DUDIT ACIDE COMME AGENT DE RESOLUTION ASYMETRIQUE



(57) Abstract: The invention concerns a method for resolving a racemic to obtain its optically active isomer characterized in that it consists in reacting, with diprogulic acid or one of its salt, a racemic of general formula (I), wherein: Ar is a heteroaryl group; R₁ is an alkyl group; R₂ and R₃, identical or different, represent each a hydrogen atom or an alkyl group; n is an integer ranging between 0 and 4.

(57) Abrégé : Procédé de résolution d'un racémique pour l'obtention d'un isomère optiquement actif caractérisé en ce que l'on fait réagir, avec de l'acide diprogulique ou un sel de cet acide, un racémique de formule générale (I) ci-dessous. Dans laquelle, Ar est un groupement hétéroaryl R₁ est un groupement alkyl R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyl ; n est un entier compris entre 0 et 4.

WO 2004/005220 A2

**Procédé de résolution asymétrique d'un racémique
faisant intervenir l'acide diprogulique et utilisation
dudit acide comme agent de résolution asymétrique**

5

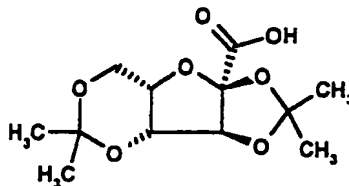
La présente invention concerne un nouveau procédé de résolution asymétrique de composés racémiques dérivés de hétéroaryl-monoalkylamino-alkanol pour l'obtention d'un isomère optiquement actif.

10 On connaît dans l'art antérieur, un procédé de résolution chimique asymétrique du composé racémique 1-(2-thienyl)-3-diméthylamino-1-propanol, intermédiaire du principe actif duloxétine, avec l'utilisation de l'acide mandélique optiquement actif comme agent de résolution ; ce
15 procédé est décrit dans le brevet européen EP0650965 au nom de la société Eli Lilly and Company.

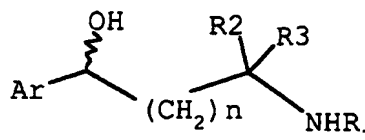
Les inventeurs ont constaté que ce procédé de l'art antérieur n'est pas utilisable sur le composé racémique 1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol, qui est
20 l'intermédiaire clé dans la synthèse du principe actif d'un médicament, la duloxetine.

Le problème technique qui s'est posé alors était de trouver un nouveau procédé de résolution asymétrique de composés racémiques dérivés de hétéroaryl-monoalkylamino-
25 alkanol permettant d'accéder directement à un isomère optiquement actif présentant un intérêt comme intermédiaire de synthèse.

La présente invention a donc pour objet de proposer un nouveau procédé de résolution d'un racémique
30 pour l'obtention d'un isomère optiquement actif caractérisé en ce que l'on fait réagir, avec de l'acide diprogulique de formule :



ou un sel de cet acide, un racémique de formule
 5 générale (I) ci-dessous



10

(I)

dans laquelle,
 Ar est un groupement hétéroaryle ;
 R₁ est un groupement alkyle ;
 R₂ et R₃, identiques ou différents,
 15 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un
 groupement alkyle ;
 n est un entier compris entre 0 et 4.

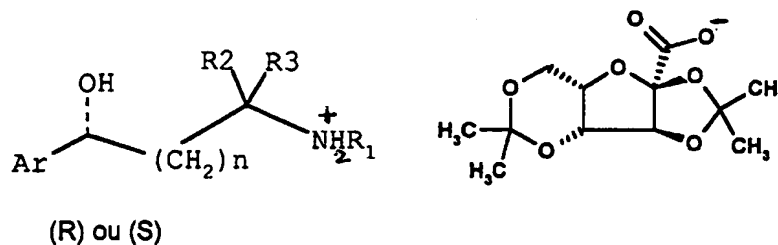
De préférence, le groupement hétéroaryle est
 20 un groupement thienyl, furyl, pyridinyl, ou pyrrolyl.
 Avantageusement, le groupement R₁ est un groupement C₁₋₄
 alkyl, de préférence un groupement méthyl ou éthyl.

Suivant un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, le composé de formule (I) est le (+/-)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol.

5

Suivant un mode de réalisation préféré, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que :

a) l'on fait réagir un racémique de formule (I), avec de l'acide diprogulique ou un de ses sels, pour obtenir un composé intermédiaire de formule générale (II)



15

(II)

dans laquelle,

Ar est un groupement hétéroaryl

20

R₁ est un groupement alkyl

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyl ;

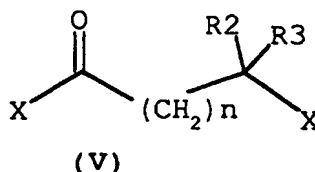
n est un entier compris entre 0 et 4.

25

b) on hydrolyse le composé de formule générale (II).

Suivant un mode de réalisation particulier de l'invention, l'étape a) ci-dessus est précédée par une étape préliminaire de préparation du racémique. Avantageusement, la préparation du racémique de formule générale (I) consiste :

a) à faire réagir, selon une réaction de Friedel et Craft, un groupement hétéroaryle Ar, tel que notamment un thienyl, un furyl, un pyridinyl, un pyrrolyl, avec un halogénure d'acide de formule générale (V) représentée ci-dessous,

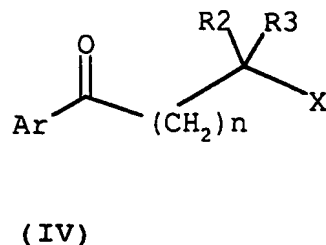


dans laquelle X est un atome d'halogène tel que notamment Cl, Br, F ou I,

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyl ;

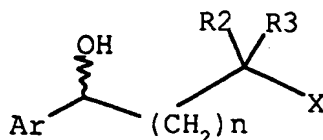
n est un entier compris entre 0 et 4

pour obtenir le composé de formule générale (IV) ci-dessous,



dans laquelle Ar, R₂ et R₃ ont la même signification que précédemment,

b) à réduire le composé de formule générale (IV) par une réaction de réduction classique par hydrure, de manière à obtenir le composé de formule générale (III),



(III)

dans laquelle Ar, R₂ et R₃ ont la même signification que précédemment, puis à faire réagir ce composé avec une amine primaire de formule générale R₁NH₂, dans laquelle R₁ est un groupement alkyl, avantageusement un groupement C₁₋₄alkyle et de préférence un groupement méthyl ou éthyl.

Suivant une réalisation avantageuse de l'invention, la quantité d'acide diprogulique ou de ses sels utilisée est de 0,5 à 1 équivalent pour un équivalent de composé de formule générale (I).

De préférence, le solvant utilisé est un solvant polaire. Avantageusement, le composé de formule (I) est dilué dans le solvant d'une part, et l'acide diprogulique ou ses sels, sont dilués dans le même solvant d'autre part, et les deux solutions sont ensuite mises en contact l'une avec l'autre.

De préférence, le solvant utilisé est un solvant alcoolique, notamment l'éthanol, le propanol, le 2-propanol, le butanol et/ou l'isobutanol.

Avantageusement, la mise en contact d'un composé de formule générale (I) avec l'acide

diprogulique ou un de ses sels s'effectue à une température comprise entre 40 et 60 °C.

5 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui illustrent non limitativement l'invention.

Exemple 1 : Préparation du racémique (+/-)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol.

10

On prépare dans un premier temps du 3-Chloro-1-(2-thienyl)-propanone. On charge le dichlorométhane (150ml), le AlCl₃ (71,3g) et on rince avec du dichlorométhane (100ml). On coule le 3-chlorure de propionyle (67,9g) à 16-20°C puis on refroidit à -12°C. Le thiophène (50g) est coulé en 20 minutes en maintenant la température à -10°C. On maintient à -10°C pendant 15 minutes puis on laisse remonter à 0°C en 30 minutes puis on maintient à 0°C pendant 15 minutes. On refroidit à -9°C et on coule sur de la glace (400g). On ajoute de la glace (200g) puis on laisse remonter à 10°C. La solution est clarifiée sur Clarcel. La phase organique est soutirée. La phase aqueuse est extraite deux fois par du dichlorométhane (200ml). Les phases organiques sont combinées et lavées 3 fois par une solution de chlorure de sodium 5% (200ml). La solution est concentrée et sous vide (8mb) à 20°C pour donner 85,4g de 3-Chloro-1-(2-thienyl)-propanone. Rendement 91,4%. Pureté CGV : 98%.

30

A partir du composé obtenu à cette première étape, on prépare le racémique 1-(2-thienyl)-3-Chloro-1-propanol. On charge de l'éthanol (350ml), du borohydrure de sodium (17,1g) et on rince par de l'éthanol (50ml). On agite pendant 15 minutes à température ambiante puis

on refroidit à -6°C . On coule en 40 minutes le produit 3-Chloro-1-(2-thienyl)-propanone en maintenant la température en dessous de -2°C . On rince par du dichlorométhane (10ml). On laisse sous agitation à -3°C pendant une heure. On hydrolyse la réaction par une solution de NH_4Cl (107g) sous agitation vigoureuse en 40 minutes en maintenant la température entre -3°C et 0°C . On laisse remonter à température ambiante en 2 heures. L'éthanol est chassé à l'évaporateur rotatif sous 60mb. On ajoute de l'eau (250ml) et on extrait par du DCM 4 fois (200ml, 3x70ml). Les phases organiques sont jointes et lavées par de l'eau trois fois (100ml, 2x70ml). On sèche sur sulfate de magnésium et on concentre à sec pour obtenir 75g de 1-(2-thienyl)-3-Chloro-1-propanol. Rendement : 96%. Pureté CPV : 93%.

A partir du composé obtenu à cette première étape, on prépare le racémique 1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol. On charge le produit 1-(2-thienyl)-3-Chloro-1-propanol, de la méthylamine aqueuse à 40 % (186,5ml) et de l'éthanol (150ml). On chauffe à 70°C pendant 4 heures. On distille à pression atmosphérique la méthylamine puis l'éthanol sous vide. On coule alors de l'acide chlorhydrique 18% jusqu'à $\text{pH}=1$. On lave la solution aqueuse deux fois par du toluène (100ml) puis deux fois par de l'acétate d'éthyle (100ml). On ajoute de la soude (10,5g) et du chlorure de sodium (15g). La phase aqueuse est extraite trois fois par du n-butanol (100ml + 70ml + 50ml). On sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous vide (4mb, 60°C). On obtient 46,1g. Teneur : 69,5%. Rendement : 91%.

Exemple 2 : Préparation du (S)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol.

La préparation du composé (S)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol nécessite dans une première étape la préparation du composé 2,3:4,6-Di-O-isopropylidène-2-keto-L-gulonate du (S)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol.

Le produit (+/-)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol obtenu à l'exemple 1 est dissout dans du 2-propanol (75ml). A 50°C-60°C l'acide 2,3 :4,6-Di-O-isopropylidène-2-keto-L-gulonique (27,3g) est dissout dans du 2-propanol (70ml). La solution du produit (+/-)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol est coulée sur la solution d'acide 2,3:4,6-Di-O-isopropylidène-2-keto-L-gulonique à 40°C puis on chauffe à 60°C. La cristallisation est amorcée puis est refroidie à température ambiante. On laisse sous agitation une nuit puis on refroidit à -10°C pendant deux heures. Le produit est essoré et lavé trois fois par du 2-propanol à -10°C (50ml). Le produit est séché sous vide. On obtient 30g. Rendement : 35%. L'excès énantiomérique est de 86,3 %.

Le produit 2,3:4,6-Di-O-isopropylidène-2-keto-L-gulonate du (S)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol (29g) est recristallisé dans de l'éthanol (275ml). Le sel est essoré et lavé par de l'éthanol (25ml). On obtient 26,4g. Rendement 91%. L'excès énantiomérique est de 95 %.

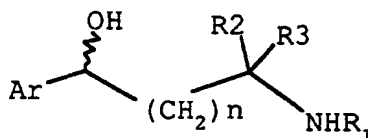
Le produit 2,3 :4,6-Di-O-isopropylidène-2-keto-L-gulonate du (S)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol obtenu à la première étape est mis en suspension dans de l'eau (7ml). La potasse (0,8g) et le chlorure de sodium (1,5g) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C. On laisse revenir à température ambiante et on laisse sous agitation une

nuir. Le précipité est essoré et lavé par de l'eau à 0°C (1,9ml). Le produit est séché sous vide à 40°C.

On obtient 1,66g. Rendement : 86,4%. L'excès énantiomérique est de 99 %.

REVENDEICATIONS

- 1) Procédé de résolution d'un racémique pour
l'obtention d'un isomère optiquement actif caractérisé
en ce que l'on fait réagir, avec de l'acide diprogulique
ou un sel de cet acide, un racémique de formule générale
(I) ci-dessous :



(I)

- dans laquelle,
Ar est un groupement hétéroaryl
R₁ est un groupement alkyl
R₂ et R₃, identiques ou différents,
représentent chacun un atome d'hydrogène ou un
groupement alkyl ;
n est un entier compris entre 0 et 4.

- 2) Procédé de résolution d'un racémique
selon la revendication 1 caractérisé en ce que ledit
groupement hétéroaryle est un groupement thienyl, furyl,
pyridinyl, ou pyrrolyl.

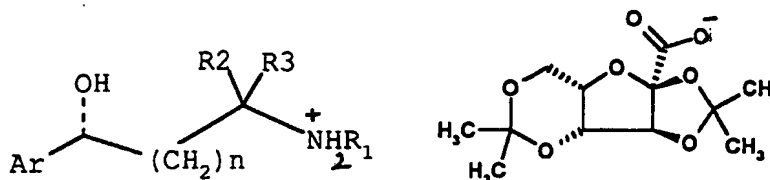
- 3) Procédé de résolution d'un racémique
selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2,
caractérisé en ce que ledit groupement R₁ est un
groupement C₁₋₄ alkyl, de préférence un groupement méthyl
ou éthyl.

4) Procédé de résolution d'un racémique
selon l'une quelconque des revendications 1 à 3,
caractérisé en ce que ledit racémique de formule (I) est
le (+/-)-1-(2-thienyl)-3-méthylamino-1-propanol.

5) Procédé de résolution d'un racémique
selon l'une quelconque des revendications 1 à 4
caractérisé en ce que :

a) l'on fait réagir un racémique de formule
générale (I) avec de l'acide diprogulique ou un sel de
cet acide, en présence d'un solvant, pour obtenir un
composé intermédiaire de formule générale (II)

Formule (II).



(R) ou (S)

(II)

dans laquelle,

Ar est un groupement hétéroaryl

R₁ est un groupement alkyl

R₂ et R₃, identiques ou différents,
représentent chacun un atome d'hydrogène ou un
groupement alkyl ;

n est un entier compris entre 0 et 4 ;

b) on hydrolyse le composé de formule
générale (II).

6) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une étape préliminaire de préparation du racémique de formule générale (I).

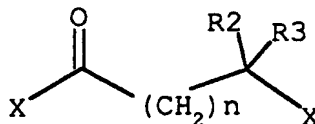
5

7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que ladite étape préliminaire de préparation du racémique de formule générale (I) consiste :

10

a) à faire réagir, selon une réaction de Friedel et Craft, un groupement hétéroaryle Ar, tel que notamment un thienyl, un furyl, un pyridinyl, un pyrrolyl, avec un halogénure d'acide de formule générale V représentée ci-dessous,

15



(V)

20

dans laquelle X est un atome d'halogène, notamment Cl, Br, F ou I,

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyl ;

25

n est un entier compris entre 0 et 4 ;

b) à réduire le composé obtenu à l'issue de l'étape a) ci-dessus par une réaction de réduction classique par hydrure

30

c) à faire réagir le composé obtenu à l'issue de l'étape b) ci-dessus avec une amine primaire de formule générale R₁NH₂, dans laquelle R₁ est un

groupement alkyl, avantageusement un groupement C_{1-4} alkyle et de préférence un groupement méthyl ou éthyl.

5 8) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité d'acide diprogulique utilisée est de 0,5 à 1 équivalent pour un équivalent de composé de formule générale (I).

10

 9) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ledit solvant est un solvant polaire.

15

 10) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ledit solvant est un solvant alcoolique, notamment l'éthanol, le propanol, le 2-propanol, le butanol et/ou l'isobutanol.

20

 11) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la mise en contact d'un composé de formule générale (I) avec de l'acide diprogulique s'effectue à une
25 température comprise entre 40 et 60 °C.